

# C-Reaktif Protein İle Glukoz ve Yaş İlişkisi

## Relationship Between C-Reactive Protein, Glucose and Age

Rabia Nur Kocabaş\* A. Erkin Bozdemir\*\* Güneş Başol\*\*  
Burcu Barutçuoğlu\*\* Zuhâl Parıldar\*\* Ceyda Kabaröğlü\*\* Oya Bayındır\*\*

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

\*Biyokimya Anabilim Dalı, \*\*Klinik Biyokimya Bilim Dalı

### ÖZET

**Amaç:** Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) tüm dünyada önde gelen ölüm nedenleri arasında yer almaktadır. Patogeneizde inflamasyonun etkinliğinin anlaşılması ile risk belirlenmesinde CRP'nin kullanımı giderek artmaktadır. Bir inflamasyon belirteci olan CRP düzeyleri ile KVH riski ve yaş arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmada amacımız inflamasyon belirteci olan CRP'nin glukoz ve yaş ile ilişkisini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** 2005 yılında laboratuvara başvuran olguların CRP, glukoz değerleri ve yaşları retrospektif olarak incelenmiş, CRP ile glukoz düzeyleri ve yaşları arasında korelasyon varlığı araştırılmıştır.

**Bulgular:** 1071 kadın, 1179 erkek toplam 2250 olgunun, CRP ile glukoz değerleri ve yaşları sırası ile,  $0.483 \pm 0.021$  mg/dL (ortalama $\pm$ SH),  $106.8 \pm 0.7$  mg/dL ve  $52.73 \pm 0.31$  olarak saptandı. 2250 olgu birlikte değerlendirildiğinde, CRP-glukoz ve glukoz-yaş arasında orta derecede anlamlı pozitif ilişki saptandı (sırası ile  $r = 0.128$ ,  $p = 0.000$  ve  $r = 0.155$ ,  $p = 0.000$ ). Olgular KVH gelişimi riski için sınır kabul edilen CRP düzeylerine göre ikiye ayrıldığında (Grup A: CRP < 0.30 mg/dL, Grup B: CRP  $\geq$  0.30 mg/dL), Grup B'de glukoz ve yaş düzeyleri anlamlı yüksek bulundu (sırası ile  $p = 0.000$  ve  $p = 0.000$ ). Bu grupta sadece CRP ve glukoz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $r = 0.090$ ,  $p = 0.006$ ). Grup A'da ise CRP-glukoz, CRP-yaş ve glukoz-yaş arasında anlamlı pozitif ilişki saptandı (sırası ile  $r = 0.093$ ,  $p = 0.001$  ve  $r = 0.159$ ,  $p = 0.000$  ve  $r = 0.246$ ,  $p = 0.000$ ).

**Sonuç:** Bu retrospektif incelemede Grup A'da CRP ile glukoz düzeyleri ve yaş arasında, Grup B'de de CRP ile glukoz düzeyleri arasında bulunan anlamlı pozitif ilişki, ilerleyen yaşın minimal inflamatuvar bir süreç olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** CRP, glukoz, inflamasyon, kardiyovasküler hastalık riski, yaş

### ABSTRACT

**Objective:** Cardiovascular diseases (CVD) are the leading causes of death worldwide. After understanding the importance of inflammation in the pathogenesis, CRP usage has been increased for the determination of cardiovascular risk. As an inflammation marker, the relationship between CRP levels and CVD risk and age has already been shown. In this study our purpose is to investigate the relationships between CRP, glucose and age.

Bu çalışma, 19-22 Nisan 2007 tarihlerinde Antalya'da düzenlenmiş olan VII. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

**Materials and Methods:** CRP, glucose levels and ages were analysed retrospectively in subjects admitted to the laboratory in 2005. Correlations were examined between CRP, glucose levels and ages.

**Results:** CRP, glucose levels and ages of 1071 females, 1179 males, overall 2250 cases were  $0.483 \pm 0.021$  mg/dL (mean $\pm$ SEM),  $106.8 \pm 0.7$  mg/dL and  $52.73 \pm 0.31$  respectively. Weak positive correlations were found between CRP and glucose; and glucose and age in whole group ( $r= 0.128$ ,  $p=0.000$  and  $r= 0.155$ ,  $p=0.000$ , respectively).

Cases were divided into two groups, according to their cardiovascular disease risk cut-off value (Group A: CRP<0.300 mg/dL, Group B: CRP $\geq$ 0.300 mg/dL). Glucose levels and ages were found to be significantly higher in group B ( $p=0.000$  ve  $p=0.000$ , respectively). In group B, significant positive correlation was determined between CRP and glucose levels ( $r=0.090$ ,  $p=0.006$ ). In group A, significant positive correlations were determined between CRP and glucose, CRP and age; and glucose and age ( $r= 0.093$ ,  $p=0.001$  and  $r= 0.159$ ,  $p=0.000$  and  $r= 0.246$ ,  $p=0.000$ , respectively).

**Conclusion:** In this retrospective study significant positive correlations were found between CRP, glucose and age in Group A; and between CRP and glucose in Group B. These findings support that ageing may be a minimal inflammatory process.

**Key Words:** Age, cardiovascular disease risk, CRP, glucose, inflammation

## GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) tüm dünyada önde gelen ölüm nedenleri arasında yer almaktadır. KVH gelişiminde iyi bilinen risk faktörlerinden yaş, erkek cinsiyet, vücut kitle indeksi (BMI), hipertansiyon, sigara, kreatinin, ürik asid, hipertrigliseridemi ve insülin direncinin, CRP ile pozitif; HDL-Kolesterol düzeyinin ise negatif ilişkili olduğu bildirilmiştir (1). Güncel kanıtlar, aterosklerotik sürecin tüm aşamalarında inflamasyonun etkin rol oynadığını göstermektedir (2). KVH patogenezinde kronik inflamasyonunun etkin olduğunun anlaşılması ile hastalık riskinin belirlenmesinde, güçlü bir inflamasyon göstergesi olan CRP'nin kullanımı gündeme gelmiş (2, 3) ve artan CRP düzeylerinin, KVH gelişim riski ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (1-4).

İnflamasyon, klasik olarak "doku hasarına yanıt" şeklinde tanımlanmakta ve hasarın ardından gelişen inflamasyonun, bir sonuç olarak ortaya çıktığı ifade edilmektedir (5). Toplum dayalı yapılan birçok çalışma, inflamatuvar belirteçler ile bozulmuş karbonhidrat ve lipid metabolizması; ve obesite ve ateroskleroz arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu göstermiştir (6,7).

Sağlıklı olgularda, CRP ile yaşın pozitif iliş-

kili olduğu ve ayrıca CRP düzeylerinin KVH gelişim riski için belirlenen sınırın altında olduğu durumlarda da, diğer KVH risk faktörleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (1). Güncel bazı çalışmalarda, KVH'lar için yüksek risk taşıyan metabolik sendrom (MS)'lu bireylerde, duyarlı bir inflamasyon belirteci olan CRP'nin artmış düzeylerinin, açlık glukozu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (3,8,9). Yine yakın zamanda yapılan çalışmalarda, açlık glukozunun, CRP düzeyleriyle kuvvetli pozitif ilişkili olduğu ve bozulmuş glukoz toleransı olan olgularda da CRP düzeylerinin belirgin yüksek olduğu gösterilmiştir (4).

İlginç bir bulgu olarak glukozun pro-inflamatuvar etkilerinin olduğu, reaktif oksijen türlerinin ve inflamatuvar parametrelerin sentezini şiddetlendirdiği in-vitro olarak gösterilmiştir (6). Polikistik over sendromlu (PCOS) kadınlarda yapılan bir çalışmada da, CRP düzeylerinde normal menstrüel siklusu olan kadınlara göre saptanan yüksekliğin, PCOS'lu kadınlarda ileride gelişebilecek KVH için artmış riski gösterebileceği belirtilmiştir (10).

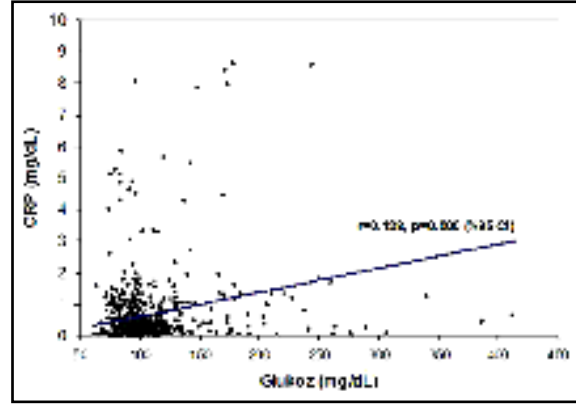
Bu bilgilerin ışığı altında amacımız; laboratuvarımıza başvuran olgularda, inflamasyon ve KVH risk göstergesi olduğu bilinen CRP'nin glukoz düzeyleri ve yaş ile olan ilişkisini araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

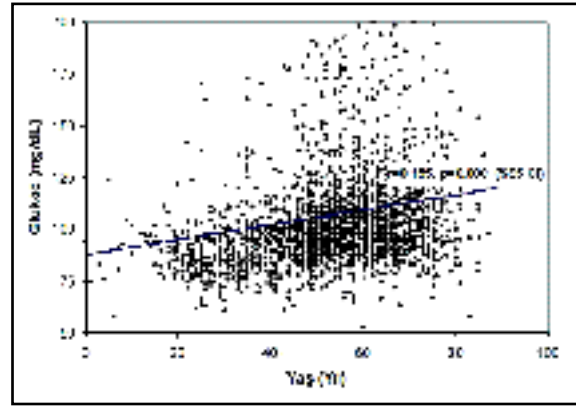
01 Ocak 2005 - 31 Aralık 2005 tarihleri arasında hs-CRP ve glukoz ölçümü için laboratuvara başvuran tüm olgular tanıları temel alınmaksızın birlikte değerlendirilip, sonuçları retrospektif olarak incelendi ve olguların CRP düzeyleri, glukoz düzeyleri ve yaşları, istatistiksel yöntemlerle incelendi. Venöz kan örnekleri 10-12 saatlik açlık sonrasında vakumlu tüp sistemleri ile alındı. Kan örnekleri alındıktan sonra, 2800 g'de 10 dakika santrifüj edilerek, serumları bekletilmeden ayrıldı. Serum CRP düzeyleri, lateks partiküllerine bağlanmış anti-CRP antikorları ile örnekte bulunan CRP proteini antijeninin kompleks oluşturarak aglutine olması ve oluşan bulanıklığın spektrofotometrik olarak ölçülmesi temeline dayanan immünotürbidimetri yöntemi ile çalışan bir kit ile (Roche Diagnostics) ve serum glukoz düzeyleri de glukoz oksidaz yöntemi ile çalışan bir kit ile (Roche Diagnostics, Modular System) ölçüldü. İstatistik analiz için SPSS istatistik analiz programı 11.0 sürümü (SPSS, Chicago, IL, USA) kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 1071 kadın, 1179 erkek, toplam 2250 olgunun CRP ve glukoz düzeyleri (mg/dL) ile yaşları (yıl) sırasıyla  $0.483 \pm 0.021$  (Ortalama  $\pm$  Standard Hata),  $106.8 \pm 0.7$  ve  $52.73 \pm 0.31$  olarak saptandı. Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde Şekil 1a ve 1b'de görüldüğü gibi CRP-glukoz ve glukoz-yaş arasında zayıf derecede anlamlı pozitif bir ilişki saptandı (sırasıyla,  $r=0.128$ ,  $p=0.000$  ve  $r=0.155$ ,  $p=0.000$ , Pearson korelasyon testi).



Şekil 1a . Olguların CRP ve glukoz değerlerinin dağılımı.



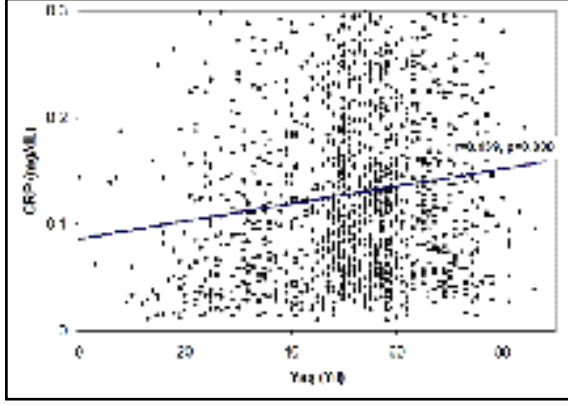
Şekil 1b . Olguların glukoz ve yaş değerlerinin dağılımı.

Olgular, KVH riski yönünden sınırlı kabul edilen CRP düzeylerine (2) göre ikiye ayrıldığında Grup A (CRP<0.300 mg/dL)'da CRP, glukoz düzeyleri ile yaşları sırasıyla  $0.129 \pm 0.002$ ,  $102.7 \pm 0.7$ ,  $51.3 \pm 0.41$ , Grup B (CRP $\geq$ 0.300 mg/dL)'de ise  $0.975 \pm 0.449$ ,  $112.6 \pm 1.4$ ,  $54.7 \pm 0.47$  olarak saptandı (Tablo 1). Grup A ve B karşılaştırıldığında, Grup B'de glukoz ve yaş düzeyleri, Grup A'ya göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Tablo 1) (sırasıyla  $p=0.000$  ve  $p=0.000$ , t-test). Bir başka deyişle Grup A'da yer alan olguların

Tablo 1. Olguların birlikte ve gruplara göre CRP, glukoz ve yaş ortalamaları.

	Tüm Olgular (n=2250)	Grup A (n=1310) (CRP<0.30 mg/dL)	Grup B (n=940) (CRP $\geq$ 0.30 mg/dL)
CRP (mg/dL)	$0.483 \pm 0.021$	$0.129 \pm 0.002$	$0.975 \pm 0.449$
Glukoz (mg/dL)	$106.8 \pm 0.7$	$102.7 \pm 0.7^*$	$112.6 \pm 1.4$
Yaş (yıl)	$52.7 \pm 0.3$	$51.3 \pm 0.4^*$	$54.7 \pm 0.5$

\* Grup A < Grup B,  $p=0,000$



Şekil 2 . Grup A'daki olguların CRP ve yaş değerlerinin dağılımı .

glukoz düzeyleri ve yaşlarının Grup B'de yer alanlara göre sırasıyla  $t=6.352$  ve  $t=5.463$  düzeylerinde %95 olasılıkla 6.9 ile 12.9 mg/dL ve 2.2 ile 4.6 yıl düşük olduğu söylenebilir. Ayrıca Grup A ve B kendi içinde değerlendirildiğinde Grup A'da, CRP-glukoz ve Şekil 2'de de gösterildiği gibi CRP-yaş ve ayrıca glukoz-yaş arasında zayıf derecede, anlamlı pozitif bir ilişki saptandı (sırasıyla,  $r=0.093$ ,  $p=0.001$ ;  $r=0.159$ ,  $p=0.000$  ve  $r=0.246$ ,  $p=0.000$ , Pearson korelasyon testi). Grup B'de ise sadece CRP ve glukoz düzeyleri arasında zayıf derecede anlamlı pozitif bir ilişki saptandı ( $r=0.090$ ,  $p=0.006$ ).

## TARTIŞMA

Bu retrospektif incelemede amaç, laboratuvara başvuran olgularda, ön tanı ve/veya tanılar dikkate alınmaksızın, inflamasyon ve KVH risk göstergesi olduğu bilinen CRP'nin, glukoz düzeyleri ve yaş ile olan ilişkisinin araştırılmasıydı. Tüm grup birlikte değerlendirildiğinde yaş arttıkça CRP ve glukoz düzeylerinde görülen artış, yaşlanma sürecinde, değişik antijenlere maruz kalınması ile ortaya çıkan tekrarlayan kronik inflamasyonun CRP ve glukoz düzeylerindeki artışa neden olduğu görüşünü (11) desteklemektedir. Glukoz ile yaş arasında saptadığımız anlamlı pozitif ilişki benzer yayınlarda yaşın ilerlemesiyle gelişen insülin direnci ile açıklanmakta, ancak gençlerde ölçülen insülin düzeyleri ile ileri yaştaki olgular arasında

anlamlı bir fark saptanmadığı bildirilmektedir (12).

Olgular KVH gelişimi riski yönünden sınır kabul edilen 0.300 mg/dL düzeyine göre ikiye ayrılarak karşılaştırıldığında, grup B'de, glukoz düzeyleri ve yaşları istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Bu bulgu, inflamatuvar sürecin insülin duyarlılığını etkilediği görüşü ile uyumlu olarak değerlendirildi (6). CRP yüksekliği ile varlığı gösterilen inflamatuvar süreçte rol oynayan sitokinler ve diğer araçlar, başlangıçta organizmanın yararına olan bir insülin direnci oluşmasına yol açmakta ve glukoz gibi önemli metabolitlerin, periferik dokular yerine insüline gerek duymayan bağışıklık sisteminde görevli hücreler tarafından kullanılabilmesi amacına hizmet etmektedir (6). Ancak güncel yayınlarda belirtildiği gibi, tekrarlayan veya kronik gidiş gösteren inflamatuvar olaylar, periferik dokularda görülen bu insülin direncinin yaşla birlikte giderek kalıcı olduğunu düşündürmektedir (11).

Grup A'da CRP ve glukoz arasında pozitif yönde saptanan anlamlı ilişki, KVH gelişimi için düşük riskli kabul edilen olgularda da minimal inflamatuvar değişikliklerin, glukoz homeostazı ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Grup B'de CRP ve glukoz arasında saptanan pozitif ilişki bu durumun yüksek CRP düzeylerinde de devam ettiğini göstermektedir.

Yapılan bazı çalışmalarda visceral obezitede artan vücut yağ kitlesine paralel olarak visceral yağ dokusunda sentezlenen IL-6'nın uyarısı ile artan (13) CRP düzeylerinin ateroskleroz ve KVH gelişiminde rol oynadığı bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada saptanan, CRP'nin KVH'lar için düşük risk kabul edilen düzeylerde glukoz ile gösterdiği pozitif ilişki, CRP'nin insülin direnci gelişiminde düşük düzeylerde bile etkili olabileceği düşüncesini destekler niteliktedir.

Aterosklerotik sürecin tüm aşamalarında inflamasyonun etkin rol oynadığı birçok çalış-

mada gösterilmiş (2), karaciğerde sentezlenen bir akut faz proteini olan CRP'nin KVH riskinin belirlenmesinde kullanılabileceği de günümüzde yaygın olarak kabul edilmektedir (3). Çeşitli çalışmalarda, CRP'nin, diğer KVH risk faktörleriyle beraber yaş ile de pozitif ilişkili olduğu bildirilmiş (1) ve yapılan birçok çalışmada, inflamasyon ve KVH risk göstergesi olduğu bilinen CRP'nin, açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı ile kuvvetli bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (4).

Bu retrospektif incelemede Grup A'da CRP ile glukoz düzeyleri ve yaş arasında, Grup B'de de CRP ile glukoz düzeyleri arasında bulunan anlamlı pozitif ilişki, benzer çalışmalardaki bulguları desteklemekte olup, bu bulgu, ilerleyen yaşın minimal inflamatuvar bir süreç olabileceğini düşündürmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Dohi Y, Takase H, Sato K, Ueda R. Association among C-reactive protein, oxidative stress, and traditional risk factors in healthy Japanese subjects. *Int J Cardiol* 2007; 115: 63-6.
2. Koenig W. Predicting risk and treatment benefit in atherosclerosis: the role of C-reactive protein. *Int J Cardiol* 2005; 98: 199-206.
3. Guven A, Cetinkaya A, Aral M, Sokmen G, Buyukbese MA, Guven A, Koksal N. High-Sensitivity C-Reactive Protein in Patients with Metabolic Syndrome. *Angiology* 2006; 57(3): 295-302.
4. Yuan G, Zhou L, Tang J, Yang Y, Gu W, Li F, et. al. Serum CRP levels are equally elevated in newly diagnosed type 2 diabetes and impaired glucose tolerance and related to adiponectin levels and insulin sensitivity. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 72: 244-50.
5. Kushner I, Rzewnicki D, Samols D. What does minor elevation of C-reactive protein signify? *Am J Med* 2006; 119(2): 166.e17-28.
6. Sjöholm A, Nyström T. Inflammation and the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22(1): 4-10.
7. Bozdemir AE, Barutcuoglu B, Dereli D, Kabaroglu C, Habif S, Bayindir O. C-reactive protein and neopterin levels in healthy non-obese adults. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44(3): 317-21.
8. Florez H, Castillo-Florez S, Mendez A, Casanova-Romero P, Larreal-Urdaneta C, Lee D, et. al. C-reactive protein is elevated in obese patients with the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 71: 92-100.
9. Nakanishi N, Shiraishi T, Wada M. Association between fasting glucose and C-reactive protein in a Japanese population: the Minoh study. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;69:88-98.
10. Barutcuoglu B, Bozdemir AE, Dereli D, Parildar Z, Mutaf MI, Ozmen D, et al. Increased serum neopterin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Ann Clin Lab Sci* 2006; 36(3): 267-72.
11. Franceschi C. Inflammaging as a major characteristic of old people: can it be prevented or cured? *Nutr Rev* 2007; 65(12 Pt 2): S173-6.
12. Chang AM, Halter JB. Aging and insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284(1): E7-12.
13. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2548-56.

#### Yazışma adresi:

Dr. A. Erkin Bozdemir  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Biyokimya Anabilim Dalı, Klinik Biyokimya Bilim Dalı,  
35100 Bornova, İzmir  
Tel : 0.232 390 43 16  
Faks : 0.232 339 21 44  
GSM : 0.505 452 59 60  
E-posta: erkin.bozdemir@ege.edu.tr

Yamaguchi ve ark. (10), 1996'da hiperglisemi durumunda DHEA düzeylerinde düşüş olabileceğini rapor etmişlerdir. Bu çalışmada serum DHEA ve DHEA-S düzeylerinde, hiperinsülinemik olmayan diyabetik hastalar ile sağlıklı kişiler arasında önemli bir farklılık bulunmamıştır. Hiperinsülinemik diyabetik hastaların hiperinsülinemik olmayan diyabetik hastalardan daha düşük DHEA düzeylerine sahip olduğu saptanmıştır. Bu bulgular serum insülininin DHEA üzerindeki düzenleyici etkisinin varlığını gösterir. Barrett-Connor diyabetik erkek hastalarda bazal serum DHEA düzeylerinin sağlıklı bireylere göre düşük olduğunu rapor etmişlerdir (11). Bu çalışmamızda diyabetik erkek olgularda DHEA-S düzeyleri, kontrol grubundan anlamlı düşük, insülin düzeyleri yüksek bulundu. Diyabetik kadın çalışma grubunda ise DHEA-S, kontrol grubundaki kadın olgulardan düşük bulundu, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi, insülin düzeyleri ise kontrollerden yüksek bulundu. Kadın ve erkek grupların her ikinde de görülen bu ilişki Yamaguchi'nin insülinin DHEA-S üzerine düzenleyici etkisi görüşünü desteklemektedir.

Hasta grubunda glukoz düzeyleri ile androjen düzeylerinin korelasyonuna bakıldığında kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmazken erkek olguların glukoz düzeyleri ile total testosteron ve serbest testosteron düzeyleri arasında negatif yönde korelasyon bulundu.

Sonuç olarak, tip 2 diyabetli erkek hastalarda total testosteron, serbest testosteron, düzeyleri anlamlı düşük bulunurken kadın diyabetlilerde bu parametrelerde anlamlı bir farklılık saptanmadı. DHEA-S düzeyleri diyabetik erkek ve kadınlarda düşük bulunurken bu farklılık sadece erkeklerde istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu çalışma ile düşük total testosteron, serbest testosteron düzeylerinin erkeklerde tip 2 diyabet ile ilişkili olduğu ve insülinin her iki cinstede DHEA-S üzerinde düzenleyici olabileceği sonucuna vardık.

## KAYNAKLAR

1. Basaria S, Muller DC, Carducci MA, Egan J, Dobs AS. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy. *Cancer* 2006; 106: 581-588.
2. Oh JY, Barrett-Connor E, Wedick NM, Wingard DL. Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 55-60.
3. Swerdlow AJ, Higgins CD, Schoemaker MJ, Wright AF, Jacobs PA, the U.K. Clinical Cytogenetics Group: mortality in patients with Klinefelter syndrome in Britain: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6516-6522.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus Position Statement. *Diabetes Care* 2006; 29(Suppl 1): 43-48.
5. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, Horton ES, McKinlay JB. Testosterone, sex-hormone-binding globulin and the development of type 2 diabetes in middle aged men. Prospective results from the Massachusetts Male Aging study. *Diabetes Care* 2000; 23: 490-4.
6. Livingstone C, Collison M. Sex steroids and insulin resistance. *Clin Sci (Lond)* 2002; 102(2): 151-66.
7. Marin P, Holmang S, Jonsson L, et al. The effects of testosterone treatment on body composition and metabolism in middle aged obese men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; 16: 991-7.
8. Boganow MA, Boneva Z, Christov VG. Testosterone supplementation in men with type 2 diabetes visceral obesity and partial androgen deficiency. *Aging Male* 2003; 6: 1-7.
9. Roshan S, Nader S, Orlander P. Aging and hormones. *Eur J Clin Invest* 1999; 29(3): 210-215.
10. Yamaguchi Y, Tanaka S, Yamakawa T, et al. Reduced serum dehydroepiandrosterone levels in diabetic patients with hyperinsulinaemia. *Clin Endocrinol* 1998; 49(3): 377-385.
11. Barrett-Connor E. Lower endogenous androgen levels and dyslipidemia in men with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1993; 118(10): 826.
12. Ewans DJ, Hoffman RG, Kalkhoff RF, et al. Relationship of androgenic activity to body fat topography fat cell morphology and metabolic aberrations in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 52: 304-310.
13. Haffner SM, Katz MS, Stern MP, Dunn JF. The relationship of sex hormones to hyperinsulinemia and hyperglycemia. *Metabolism* 1988; 37: 683-688.

14. Wild RA, Applebaum-Bowen D, Demans LM, et al. Lipoprotein lipids in androgen excess: independent associations with increased insulin and androgen. *Clin Chem* 1990; 36: 283-289.
15. Haffner SM, Dunn JF, Katz MS. Relationship of sex hormone binding globulin to lipid, lipoprotein, glucose and insulin concentrations in postmenopausal women. *Metabolism* 1992; 41: 278-284.
16. Soler JT, Folsom AR, Kaye SA, Prineas RJ. Associations of abdominal adiposity, fasting insulin, sex hormone binding globulin and estrone with lipids and lipoproteins in post-menopausal women. *Atherosclerosis* 1989; 79: 21-27.
17. Haffner SM, Karhapaa P, Mykkanen L, Laakso M. Insulin resistance, body fat distribution and sex hormones in men. *Diabetes* 1994; 43: 212-219.
18. Haffner SM, Valdez RA, Mykkanen L, Stern MP, Katz MS: Decreased testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate concentrations in nondiabetic men. *Metabolism* 1994; 43: 599-603.
19. Haffner SM, Shaten J, Stern MP, Smith GD, Kuller L. Low levels of sex hormone binding globulin and testosterone predict the development of non-insulin dependent diabetes mellitus in men. MRFIT Research Group: Multipl Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 889-897.
20. Tibblin G, Adler Berth A, Lindstedt G, Bjorntorp P: The Pituitary-gonadal axis and health in elderly men: A study of men born in 1913. *Diabetes* 1996; 45: 1605-1609.
21. Haffner SM, Valdez RA, Morales PA, Hazuch HP, Stern MP. Decreased sex hormone-binding globulin predicts noninsulin-dependent diabetes mellitus in women but not in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 56-60.

---

**Yazışma adresi:**

Dr. Nihal Yücel  
Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Klinik Biyokimya Bölümü, E 5 Karayolu Cevizli  
Sapağı, Kartal, İstanbul  
GSM: 0 532 436 16 28  
Faks: 0 216 380 31 97  
E-posta: nihal.yucel@turk.net

---